

Universitätsspital Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Prof. Dr. med. Edouard Battegay

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. Edouard Battegay
und PD Dr. med. Alexander Imhof

Evaluation von positiven Blutkulturen in einem Regionalspital der Schweiz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Manuel Oliver Jakob
von Rapperswil BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Edouard Battegay
Zürich 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Einleitung	4
3	Patienten, Methodik und Definitionen.....	5
3.1	Patienten und Methode	5
3.2	Definitionen	6
4	Resultate.....	8
5	Diskussion	15
6	Literaturverzeichnis	18
7	Verdankungen	21
8	Curriculum Vitae	22

1 Zusammenfassung

Hintergrund. Blood stream infections (BSI) sind eine bedeutende Ursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen. Das Keimspektrum von BSI sollte aufgrund stetig zunehmenden Antibiotikaresistenzen, vermehrter Anwendung von Chemotherapien im klinischen Alltag, Immunsuppression usw. periodisch überprüft werden. Dies erlaubt uns eine Qualitätskontrolle resp. die Anpassung der Guidelines betreffend der empirischen Antibiotikatherapie. Untersuchungen mit höheren Fallzahlen zu BSI werden häufig an universitären Zentren durchgeführt, wobei das grundversorgerische Patientengut wenig berücksichtigt wird und für den Allgemeinpraktiker einen nicht unerheblichen Bias zur Folge hat.

Methode. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aller positiven Blutkulturen über den Beobachtungszeitraum 2008/2009 im Spital Region Oberaargau (SRO). Ziel war die detaillierte Analyse aller Patientenakten, die Ermittlung der klinisch relevanten blood stream infections unter Ausgrenzung aller Kontaminationen sowie die Darstellung der Keimverteilung.

Resultate. Diese Studie wurde mit 997 positiven Blutkulturen von insgesamt 374 Patienten in einem Regionalspital in der Schweiz durchgeführt. Vom 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2009 wurden retrospektiv 314 blood stream infections von 60 Kontaminationen unterschieden. Der am häufigsten isolierte Erreger war *E. coli* mit 120 Isolaten (38%), an zweiter Stelle folgte *S. aureus* mit 39 Isolaten (12%) und an dritter Stelle *S. pneumoniae* mit 25 (7.5%) Isolaten. Von den nosokomialen (n=65, 20.6%) blood stream infections zeigte sich eine Dominanz von *S. aureus* (n=19, 27.5%) und koagulase-negative Staphylokokken-Isolaten (n=16, 23.19%). Als häufigster Infektionsherd wurden neben urogenitalen (n=119, 37.8%) primäre Infektionen (n=68, 21.6%) gefunden. Die Gesamtletalität (crude mortality) betrug über den Beobachtungszeitraum 15%.

Schlussfolgerung. Diese Daten bilden die Grundlage bei der empirischen Therapie Septikämien, bis der Keim und dessen Antibiotogramm für die gezielte Therapie verfügbar sind.

I

2 Einleitung

Die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks liegt in Deutschland bei 110/100'000 Einwohner (1). Sepsis ist nicht nur eine der Haupttodesursachen, sie gehört auch zu den kostenintensivsten Krankheitsbilder und ist direkt mit blood stream infections assoziiert (2). Bei Verdacht auf eine schwere Infektion werden im klinischen Alltag Blutkulturen abgenommen. Der Nachweis einer blood stream infection (BSI) ist gegeben, sobald eine oder mehrere Blutkulturen ohne Hinweis auf eine Kontamination positiv sind. Die Inzidenz von BSI bewegt sich zwischen 125 Episoden / 100'000 Personen-Jahren in Finnland und 114-166 / 100'000 Personen-Jahre in Dänemark (3,4). Dabei scheint die Inzidenz bei konstanter bis leicht erhöhter Gesamtmortalität zuzunehmen (3,5). Bei steter Zunahme von therapeutischen Optionen in Bezug auf das HI-Virus, Chemotherapie, Immunmodulation sowie intravaskulärer Katheter bleibt die Analyse von Blutkulturen und Evaluation derer stets relevant. Früher Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie vermindert die Morbidität und Mortalität deutlich bei Patienten mit BSI (6, 7). Über die letzten Dekaden haben zahlreiche Studien die klinische Signifikanz positiver Blutkulturen beschrieben. Die Epidemiologie der mikrobiellen Erreger bei BSI variiert unter Zentren sowie innerhalb der letzten 20 Jahre teils erheblich, womit jedes Zentrum in regelmässigen Abständen eigene objektive Daten zur Planung der Therapie haben sollte (6, 8). Die Beobachtung der mikrobiologischen Daten ist von immenser Wichtigkeit, da diese einen direkten Impact auf das weitere Therapieprozedere haben. Die stete Analyse sowie die adäquate antibiotische Therapie mit allfälliger Anpassung der Guidelines sind insbesondere im Rahmen stetig wachsender Antibiotikaresistenzen von Bedeutung. Studien werden häufig von grossen Spitälern bzw. Universitätskliniken erfasst, was zu einem nicht unerheblichen Bias für den Allgemeinpraktiker sowie kleineren Spitälern führen kann.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, nach dem Vorbild einer bereits durchgeführten Schweizer Studie (9), die Blutkulturen in den Jahren 2008 und 2009 im Sinne einer Qualitätskontrolle in drei Spitälern (SRO Spital Region Oberraargau) zu analysieren.

3 Patienten, Methodik und Definitionen

3.1 Patienten und Methode

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden zunächst alle positiven Blutkulturen des Spitalnetzwerks SRO (Regionalspital Langenthal, Spital Niederbipp, Spital Huttwil) erhoben. Die drei Regionalspitäler umfassen eine Allgemeinchirurgie, Orthopädische Chirurgie und Traumatologie, Innere Medizin sowie eine Intensivstation mit sechs Betten. Die Gesamtanzahl an Betten beträgt 190. Aus der Datenerhebung im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2009 resultierten 997 positive Blutkulturen von 374 Patienten. Es wurden keine BSI aus der Studie ausgeschlossen. Den erfassten Blutkulturen wurden folgende Parameter zugeordnet:

- Erreger
- Fokus des Infekts
- Aquisitionsort (nosokomial vs. nicht-nosokomial)
- Alter, Geschlecht und Station der Behandlung
- Outcome (Restitutio ad integrum, Letalität in Assoziation mit Bakteriämie, Gesamtletalität)
- vor dem Ereignis vorhandene existente Komorbiditäten

Prädispositionsparameter für BSI: Neutropenie (definiert als neutrophile Granulozyten < 0.5 Giga/l), Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters, Chemotherapie, i.v. Drogenabusus sowie Behandlung auf der Intensivstation wurden miterfasst.

Zur Eingrenzung möglicher Kontaminationen bzw. echter BSI wurden ausserdem Quellen der sekundären Bakteriämie, welche das potentiell gleiche Pathogen wie in den Blutkulturen darstellen (Urinkulturen, Abstrich aus einer Abszesshöhle) miterfasst. Weiterhin wurden alle in der Krankengeschichte dokumentierten Komorbiditäten aufgezeichnet.

Infektofoci wurden, unter Berücksichtigung der klinischen Angaben unterteilt in: a) urogenitale Infektionen, b) hepatosplenische Infektionen, c) Pneumonie, d) Haut-, Weichteilinfektion e) Endokarditis f) Enterokolitis g) ZVK-Infekt und h) weitere unterteilt.

Weiterhin wurden Neoplasien erhoben und in: a) solider Tumor, b) Non-Hodgkin-Lymphome, c) Hodgkin Lymphome, d) Multiples Myelom und e) ‚andere hämatologische Tumore‘ unterteilt.

BSIs, die ein Rezidiv während der gleichen Hospitalisation darstellten, wurden ausgeschlossen. Zweite Episoden, welche während einer zweiten Hospitalisation auftraten wurden eingeschlossen. Wir analysierten alle Daten, die sich für eine BSI qualifizierten.

Für die mikrobiologischen Untersuchungen wurde während der Beobachtungsjahre 2008 und 2009 das automatisierte BacT/Alert–Blutkultursystem (bioMérieux (Suisse) SA) verwendet. Die Verarbeitung und Handhabung im Labor wurde gemäss Instruktion des Herstellers durchgeführt. Die Bebrütungszeit betrug im Minimum 7 Tage. Der mikrobiologische Nachweis stammte aus einer nicht-invasiven, kolorimetrischen Messung von CO₂, das von wachsenden Mikroorganismen produziert wird. Bei Nachweis eines Wachstums der Blutkulturen wurden ein Gram-Präparat und Subkulturen angelegt. Die Identifikation der Keime erfolgte durch Standardverfahren.

Grundlage für die Datenerfassung im File Maker Pro 10 bildeten ausserdem, die aus dem internen Server des Regionalspitals Langenthals vorhandenen Krankengeschichten, Labordaten, Konsiliarberichte sowie Verlaufseinträge. Die Datenauswertung wurde nach Übertragung und Anpassung der Daten in Microsoft Office Excel 2007 durchgeführt.

3.2 Definitionen

Blood stream infection (BSI) wird definiert durch die Isolation von mindestens einem pathologischen Mikroorganismus von mindestens einem Blutkultur-Set. Ein Blutkultur-Set beinhaltet eine aerobe sowie eine anaerobe Blutkulturflasche aus einer einzigen Blutentnahme. Wenn die Bakteriämie einen potentiellen Hautkeim darstellt (z.B. Diptheroide, Propionibakterien Spezies, Bacillus Spezies, Koagulase-negative Staphylokokken oder Mikrokokken), sind der Nachweis a) eines intravaskulären Katheters respektive der Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie sowie b) mindestens eines der folgenden Symptome nötig um von einer BSI zu sprechen: Temperatur > 38°C, Schüttelfrost, und/oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg (10).

Polymikrobielle BSI bezeichnet das Vorhandensein von mindestens zwei resp. mehreren Mikroorganismen des gleichen abgenommenen Blutkultur-Sets resp. das Wachstum von 2 oder mehreren innerhalb 48 Stunden abgenommenen Blutkultur-Sets (1).

Eine *nosokomiale Bakteriämie* liegt dann vor, wenn eine oder mehrere Blutkulturen erst 48 Stunden nach Eintritt ins Spital abgenommen werden und positiv sind. Davon ausgenommen sind BSIs, bei welchen der Erreger > 48 Stunden Inkubationszeit benötigt sowie Erreger eines intravaskulären Katheters (10).

Eine *primäre BSI* bedeutet das Vorhandensein einer positiven BSI ohne Nachweis eines eindeutigen Infektfokus. Im Gegensatz dazu kann bei einer *sekundären BSI* ein Infektfokus definiert werden.

Eine *Sepsis* liegt vor, bei der Erfüllung von mindestens 2 Kriterien des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): a) Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$, b) Herzfrequenz $> 90/\text{min}$, c) Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min bzw. $p_a\text{CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, d) Leukozytose von $> 12 \text{ Giga/l}$ oder $< 4 \text{ Giga/l}$ sowie einem eindeutig definierten Infektfokus (12).

Eine *schwere Sepsis* ist assoziiert mit einer Endorgan-Dysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension (Blutdruck Systolisch $< 90 \text{ mmHg}$ oder Reduktion des mittleren Blutdrucks $> 40 \text{ mmHg}$). Eine Hypoperfusion beinhaltet, ist aber nicht limitiert durch, Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Bewusstseintrübung (12).

Der *septische Schock* beschreibt eine Sepsis mit therapieresistenter Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr. Er beinhaltet eine Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Bewusstseintrübung. Möglich ist, dass Patienten, welche Vasopressoren resp. positiv inotrope Substanzen erhalten, trotz klinisch apparenten Perfusionsabnormalitäten nicht hypotensiv sind (12).

4 Resultate

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 997 positive Blutkulturflaschen vom 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2009 analysiert. Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 374 Patienten, wovon 314 relevante blood-stream-infections von 60 Kontaminationen unterschieden wurden. Bei zwei Episoden waren die Krankengeschichten nicht auffindbar oder unvollständig dokumentiert (2008 n=1, 2009 n=1) und wurden demnach aus der Studie ausgeschlossen. In den Tabellen 1+2 ist die Gesamtzusammenstellung aller Patienten mit blood-stream-infection (n=314) und deren Neoplasien, Komorbiditäten sowie vor dem Ereignis begonnenen Therapien sichtbar. In beiden Tabellen beziehen sich die Prozentzahlen auf die Gesamtzahl an Patienten.

Tabelle 1: Komorbiditäten

		N=314	%
Neoplasie		79	25.16%
	solider Tumor	52	16.56%
	Non-Hodgkin Lymphom	6	1.91%
	M. Hodgkin	1	0.32%
	Multiples Myelom	9	2.87%
	andere hämatologische Tumore ¹	11	3.50%
Neutropenie		9	2.87%
Chemotherapie		25	7.96%
Immunsuppressive Therapie (ausgenommen Chemotherapie)		27	8.60%
i.v. Drogenabusus		1	0.32%
Operation vor BSI während Hospitalisation		29	9.24%
	viszeral	22	7.01%
	orthopädisch	3	0.96%
	andere	4	1.27%
ZVK 2 Wochen vor BSI		62	19.75%
Totale parenterale Ernährung innerhalb 2 Wo vor BSI		8	2.55%
Dauerkatheter innerhalb 2 Wo vor BSI		45	14.33%
Intensivstation innerhalb 2 Wo vor BSI		12	3.82%
Invasive mechanische Ventilation innerhalb 2 Wo vor BSI		7	2.23%

¹ 8 Fälle von MDS sowie je 1 Fall CML/CLL/MPS

Tabelle 2: Weitere Komorbiditäten

	N=314²	%
Lungenerkrankung	49	15.61%
Herzerkrankung	151	48.09%
Diabetes mellitus Typ 1 + 2	64	20.38%
Autoimmune/Rheumatische Erkrankung	24	7.64%
Leberzirrhose	9	2.87%
chron. Nierenversagen	86	27.39%
akutes Nierenversagen	17	5.41%
Neurologische Erkrankung	40	12.74%
akute Pankreatitis	3	0.96%
chron. Pankreatitis	1	0.32%

Die Analyse der positiven Blutkulturflaschen zeigt über beide Jahre hinweg eine konstante Verteilung in aerob und anaerob. Auch lässt sich keine grössere Differenz an der Verteilung von BSIs erkennen. Insgesamt wurden 60 Bakteriämie-Episoden (19%) im Rahmen einer Kontamination klassifiziert. Innerhalb der BSI sind 13 Fälle polymikrobiell (4%) und 63 Fälle nosokomialer Genese (20%). Es zeigten sich keine relevanten Zu- oder Abnahmen über beide Jahre. Aus den 22 Fällen ‚Letalität mit Assoziation Bakteriämie‘ zeigt sich folgende Keimverteilung: Am häufigsten wurde S.aureus mit 8 Fällen nachgewiesen (36.36%), darauf folgend E.coli mit insgesamt 5 Fällen (22.73%). Danach jeweils 1 Fall (4.55%) mit dem Nachweis von Streptokokkus der Gruppe G, KNS, Streptokokkus mitis, Pseudomonas aeruginosa, C. perfringens, Lactobacillus spezie, S. pneumoniae, Proteus mirabilis, S. epidermidis. Aus ‚Letalität gesamt‘ können 25 Fälle ohne Assoziation mit der Bakteriämie extrahiert werden. Bloss 3 Fälle zeigten eine BSI mit koagulase-negativen Staphylokokken (12.0%).

Tabelle 3: Analyse aller Bakteriämie-Episoden, klinisch relevanter blood-stream-infection und der Letalität.

	2008		2009		gesamt	
	%	n	%	n	%	n
positive Blutkulturflaschen	49.85%	497	50.15%	500	100%	997
Aerob	25.28%	252	25.38%	253	50.65%	505

² Es können pro Patient mehrere Komorbiditäten vorkommen, so dass die Summe der Zahlen in dieser Spalte nicht n=314 ergibt. Insgesamt wurden bei 259 (82.48%) Patienten weitere Komorbiditäten festgestellt.

anaerob	24.57%	245	24.77%	247	49.35%	492
Untersuchte Bakteriämie-Episoden	48.66%	182	51.34%	192	100%	374
„blood stream infection“	85.16%	155	82.81%	159	83.96%	314
Kontamination	14.84%	27	17.19%	33	19.11%	60
Polymikrobiell	4.40%	8	2.60%	5	4.14%	13
Nosokomial	17.03%	31	17.71%	34	20.70%	65
Letalität mit Assoziation Bakteriämie	4.78%	15	2.23%	7	7.01%	22
Letalität gesamt	8.92%	28	6.05%	19	14.97%	47

Der Altersmedian des Patientenkollektivs beträgt 70.4 (median in Jahre, 16 – 98 Jahre) über den Beobachtungszeitraum 2008/2009. Das weibliche Geschlecht ist mit 143 Fällen (46%) leicht in der Unterzahl. Bei den entstandenen, klinisch relevanten Fällen einer BSI zeigt sich eine eindeutige Dominanz auf den Abteilungen der Medizin mit 276 (88%) versus 38 (12%) erhobenen Fällen auf einer chirurgischen Station und 1 Fall (0.3%) auf einer orthopädischen Station. Ambulant konnten insgesamt 8 Fälle behandelt werden, was einem prozentualen Anteil von 2.55% entspricht. Der mediane Aufenthalt der Hospitalisationen betrug 11.5 Tage (Range 0 - 99 Tage).

Tabelle 4 zeigt eine Aufstellung der Infektfoci, welche auf Basis der Klinik und der klinischen Befunde definiert wurden. Mit 119 Fällen (38%) kommen urogenitale Infektionen eindeutig am Häufigsten vor. An zweiter Stelle folgt die primäre Infektion mit 68 Fällen (22%). In insgesamt 23 Fällen (7.32%) handelte es sich um Infekte von zentralen Venenkathetern. Die Gruppe der ‚weitere‘ Infektfoci beinhaltet: Osteomyelitis, Thrombophlebitis, Infektion weiterer viszeraler Organe sowie Infekte des zentralen Nervensystems.

Tabelle 4: Epidemiologie der Infektfoci

	2008		2009		Gesamt	
	%	n	%	n	%	N
Urogenitale Infektion	41.94%	65	33.96%	54	37.90%	119
Haut-/Weichteilinfekt	3.23%	5	7.55%	12	5.41%	17
Endokarditis	1.29%	2	4.40%	7	2.87%	9
Hepatosplenische Infektion	3.23%	5	3.14%	5	3.18%	10
Enterokolitis	1.94%	3	3.77%	6	2.87%	9
Pneumonie	7.10%	11	9.43%	15	8.28%	26
ZVK-Infekt	5.81%	9	8.81%	14	7.32%	23
Primäre Infektion	22.58%	35	20.75%	33	21.66%	68
Weitere	12.90%	20	8.18%	13	10.51%	33
Gesamt	100.00%	155	100.00%	159	100.00%	314

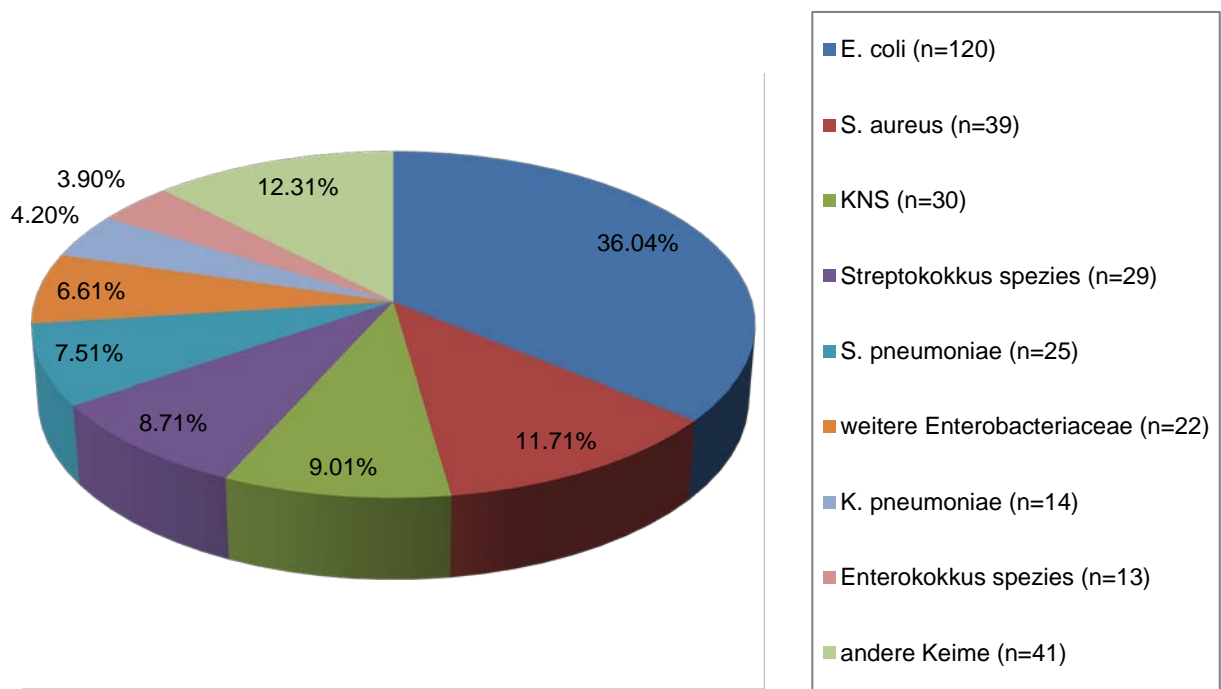


Abbildung 1: Keimverteilung (KNS = koagulase-negative Staphylokokken)

Vorherrschend stellt *E. coli* mit 120 Kulturen (36.0%) der mit Abstand häufigste Keim dar. Zweithäufigstes Resultat ist *S. aureus* mit 39 Ereignissen (11.7%) mit klinischer Relevanz. Koagulase-negative Staphylokokken waren nach Ein- und Ausschlusskriterien mit 30 Fällen (9%) ebenfalls häufig vertreten. Unter Enterokokkus spp. vertreten sind *E. faecalis* (n=10) und *E. faecium* (n=3). Seltenerer Erreger, welche unter „andere Keime“ zusammengefasst sind: *Pseudomonas aeruginosa* (n=6; 1.8%), Clostridien spp (n=5; 1.5%), *Candida* spp. (n=4; 1.2%), *Bacteroides* spp. (n=4; 1.2%), B-hämolysierende Streptokokken (n=3; 0.9%), *N. meningitidis* (n=2; 0.6%), *Actinomyces* spp. (n=2; 0.6%), *Peptostreptokokkus* spp. (n=2; 0.6%), gramnegative Stäbchen (n=2; 0.6%), *Actinobaculum* spp (n=1; 0.3%), *Aerococcus* spp (n=1; 0.3%), *Bifidobacterium* spp. (n=1; 0.3%), *Brevibacterium* spp (n=1; 0.3%), *Campylobacter* spp (n=1; 0.3%), *Capnocytophaga* spp (n=1; 0.3%), *Fusobacterium* spp (n=1; 0.3%), *Gemella* spp (n=1; 0.3%), *H. influenzae* (n=1; 0.3%), *Laktobacillus* spp (n=1; 0.3%), *Propionibacterium* spp (n=1; 0.3%).

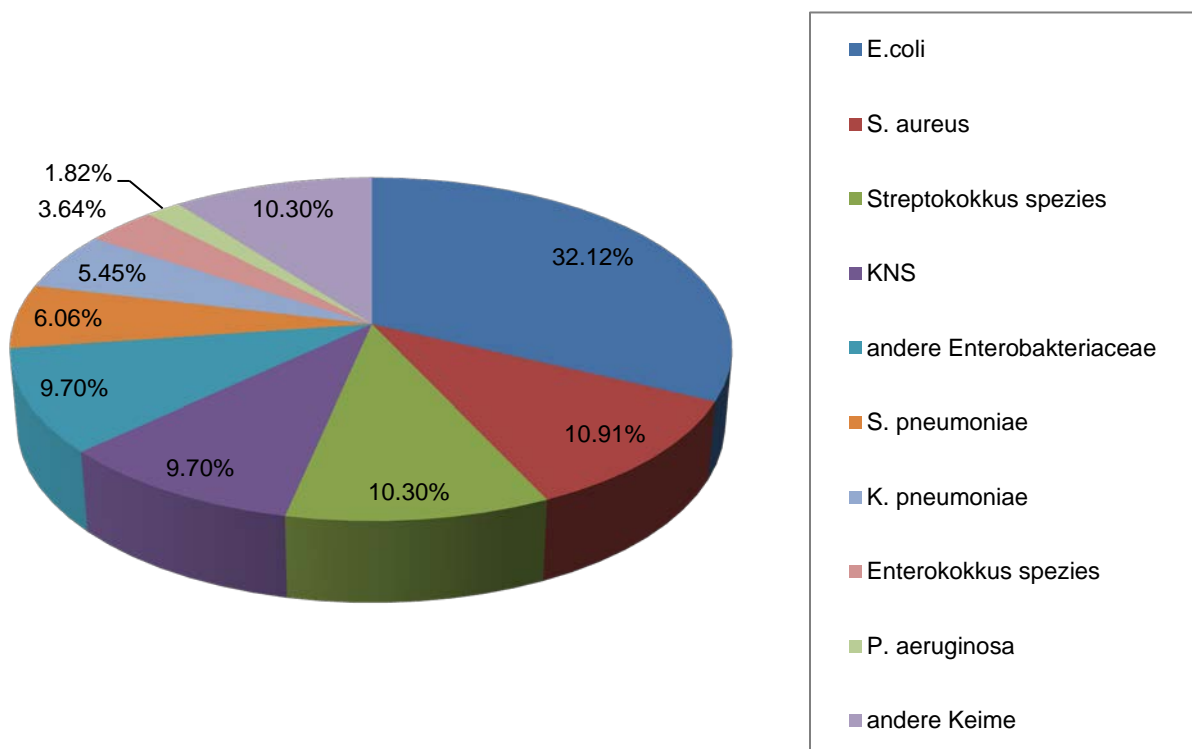


Abbildung 2: Prozentuale Keimverteilung aller BSI 2008

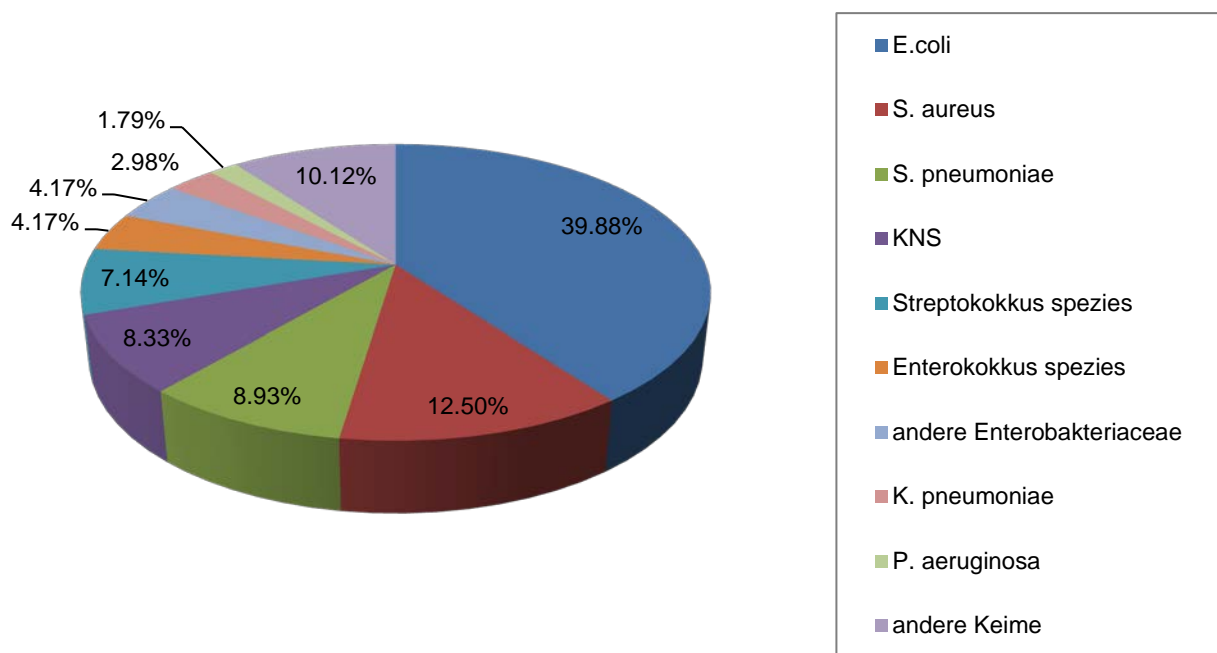


Abbildung 3: Prozentuale Keimverteilung aller BSI 2009

Die prozentuale Verteilung der mikrobiologischen Resultate gemäss Abb. 2 und 3 zeigen den hohen Anteil an E. coli-Isolaten mit jeweils über 30 % und knapp unter 40 % auf. Deutlich wird auch, dass über den Beobachtungszeitraum 2008-2009 eine Zunahme von E. coli, S. aureus und S. pneumoniae zu verzeichnen ist, währenddessen in der gleichen Zeitspanne die restlichen Isolate leicht abnehmen.

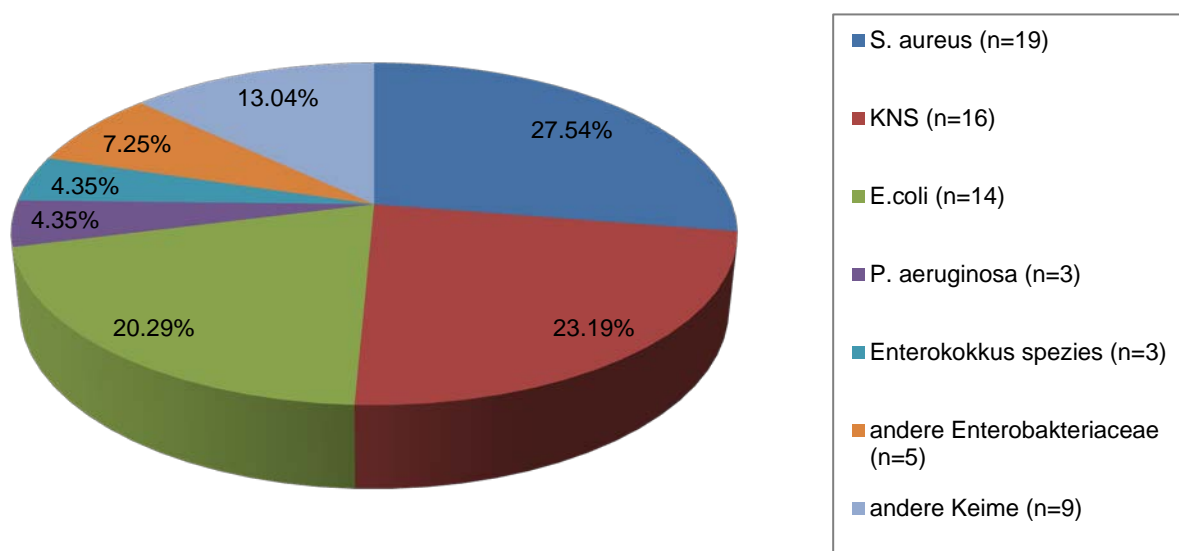


Abbildung 4: Prozentuale Keimverteilung aller nosokomialen BSI (n=69)

Abbildung 4 illustriert die Verteilung der nosokomialen BSI aus 2008/2009. Hier vorherrschendes bakterielles Isolat ist *S. aureus* mit 19 Fällen (27.5%), gefolgt von koagulase-negative Staphylokokken mit 16 (23.2%) und *E. coli* mit 14 BSI-Episoden (20.3%), danach ‚andere Keimen‘ mit 9 Isolaten (13%).

Damit zeigt sich ein deutlich anderes Bild als in der vorangehenden Untersuchung (Abbildung 1-3): Während koagulase-negative Staphylokokken im Vergleich ein erhöhtes Vorkommen aufweisen, ist *E. coli* mit 20.3% deutlich seltener vertreten als in den nicht nosokomialen Untersuchung mit 36.0% (Abb 1). Auch der gefährliche Erreger *P. aeruginosa* kommt im nosokomialen Setting 3-malig vor (4.4%) versus 1.8 % aus allen BSI vor. Unter ‚andere Keime‘ zusammengefasst werden *Candida* spp. (n=2; 2.9%), *S. pneumoniae* (n=1; 1.45%), *Actinomyces* spp. (n=1; 1.45%), *Bacteroides* spp. (n=1; 1.45%), *Gemella morbillorum* (n=1; 1.45%), *Lactobacillus* spp (n=1; 1.45%), *S. agalactiae* (n=1; 1.45%), *S. salivarius* (n=1; 1.45%).

5 Diskussion

Die vorliegende Studie evaluierte 997 positive Blutkulturen in einem Regionalspital in der Schweiz. Sie basierte, wie viele andere Studien, auf mikrobiologischen Resultaten unter Einbezug der Krankengeschichte. Um grundversorgerischen Spitälern (primary care) besser gerecht zu werden, wurden alle positiven Blutkulturen eingeschlossen. Ziel war es, aktuelle Daten im Sinne eines Qualitätsmanagement bezüglich der Epidemiologie von mikrobiellen Erregern, welche BSI verursachen unter Berücksichtigung des Infektfokus zu untersuchen.

Laupland et al. zeigt in einem Follow-up von BSI, dass die Infektionsraten bei Patienten älter als 65 Jahre drei Mal häufiger sind (13). Diesen Umstand konnte in der vorliegenden Studie mit einem gemessenen Altersmedian von 70.5 Jahre bestätigt werden.

Von insgesamt 374 BSI-Episoden wurden in unserer Untersuchung 60 Fälle aufgrund einer Kontamination aus der Studie ausgeschlossen; dies entspricht einem prozentualen Anteil von 19.1%. Einige ältere Studien schätzen, dass bis zur Hälfte aller positiven Blutkulturen Kontaminationen sind (14, 15). Eine Schweizer Studie aus Basel konnte hingegen eine durchschnittliche Kontaminationsrate von 20.9% zeigen, was wenig oberhalb unserer gemessenen Werte zu liegen kommt und im Vergleich zu Daten von älteren Studien deutlich niedriger ist (9,14,15). Ursachen dieser persistent hohen Kontaminationsraten sind auf jeder Stufe der Asservation von Blutkulturen zu suchen und bedürfen einer aufwendigen klinischen Analyse zum Ausschluss falsch positiver BSIs. Diesbezüglich wurde gezeigt, dass falsch positive BSIs zusätzliche Ausgaben von 4000 USDollar, mehr als 4 Tage zusätzliche Hospitalisation sowie einen erhöhten Ressourcenverbrauch zur Folge haben (16). Kontaminationen werden verursacht durch ungenügende Händedesinfektion, unsterile Verfahrensweise bei der Abnahme von Blutkulturen, ungenügende Einwirkungszeiten von Desinfektionsmitteln bis hin zu möglichen Kontaminationen im Labor. Weitere Faktoren, welche die Rate an Kontaminationen erhöhen sind die Entnahme einer grossen Anzahl von Blutkulturflaschen pro Patient sowie die hohe Sensitivität von automatisierten Blutkultursystemen, was konsekutiv zu einer verminderten Spezifität führt (17).

Die untersuchten Blutkulturen wurden zu 87.6 % auf einer medizinischen und zu 12.1 % auf einer chirurgischen Abteilung sowie zu 0.3 % auf der Orthopädie asserviert. Diese Differenz ist wohl darauf zurückzuführen, dass Infekte unklaren Fokus einerseits, die Intensivstation andererseits, ein internistisches Ressort darstellt. Zusätzlich sind Chirurgen erfahrungswise bei der Entnahme von Blutkulturen grundsätzlich zurückhaltender.

Über die gesamte Beobachtungsperiode 2008 und 2009 hinweg wurde der Keim *E. coli* mit 36.04% am häufigsten isoliert. Darauf folgten mit abnehmender Häufigkeit *S. aureus* (11.71%), koagulase-negative Staphylokokken (9.01 %) sowie *S. pneumoniae* (7.51 %). Die Keime *E. coli* und *S. aureus* entsprechen damit der aktuellen Datenlage (4, 8, 9, 18). Was das Vorkommen von *E. coli* anbelangt zeigt Biedenbach in der SENTRY-Studie interessanterweise, dass dieses in Europa höher ist als in den Vereinigten Staaten, wobei die Ursache nicht eindeutig geklärt scheint (18). Und Luzzaro et al. beschreiben in der OASIS Multicenter Studie (2010) die Verschiebung mikrobiologischer Resultate in Richtung gramnegative Erreger im Verlauf der letzten Jahre (19). Das erhöhte Vorkommen von *E. coli* in unserer Untersuchung ist einerseits vermutlich auf das eher ältere Patientenkollektiv zurückzuführen, andererseits sind urogenitale Infektionen die Hauptursache von sekundären BSIs (*E. coli*, *K. pneumoniae*), insbesondere in der ‚community‘ (9, 18, 19). Urogenitale Infektfoci waren in unserem Patientenkollektiv mit knapp 38% am häufigsten vertreten. Studien zeigen, als Kehrseite der zunehmenden Inzidenz von Enterobacteriaceae, dass diese Mikroorganismen resistente Determinanten tragen und somit die Therapieoptionen begrenzen (20). *S. pneumoniae*-Isolate werden gemäss einer deutschen Studie nur noch zu etwa 2% nachgewiesen (28). Demgegenüber scheint dieser Erreger bei unserem Patientenkollektiv mit einem prozentualen Vorkommen von 7.5% übervertreten zu sein (21). In einer Schweizer Studie von Laffer et al. wurde gar ein prozentualer Anteil von *S. pneumoniae* um 10.2% angegeben (9). Dieser führte die prozentuale Dissonanz einerseits auf methodologische Unterschiede im Vergleich zu anderen Arbeiten und andererseits auf die Empfindlichkeit der Erreger auf längere Transportwege zurück. Weiterhin wurde bei uns ein anderes Patientenkollektiv untersucht und die Patienten zeigten aktenanamnestisch einen 15 prozentigen Anteil von vor dem Ereignis existenter Lungenerkrankungen, was das Phänomen auch erklären könnte. Vielleicht ist die Inzidenz aber in der Schweiz tatsächlich höher, da Losa et al. in einer Untersuchung im Kanton Tessin ebenfalls einen prozentualen Anteil von 15.2 % zeigen konnten (23). Studien zeigen, dass „community-acquired“ Infektionen häufig durch *E. coli* und *S. pneumoniae* verursacht werden, welche Ursache eines Harnwegs- oder eines Atemwegsinfekts sind (18, 19, 22). KNS sind mit einem Anteil von 9.01% vergleichbar mit anderen Studien vertreten (18, 9). KNS spielt insbesondere im nosokomialen Setting eine bedeutende Rolle.

20.7 % aller BSIs wurden als nosokomial klassifiziert. Aufschlussreich ist dabei ihre Keimverteilung: führend im mikrobiellen Vorkommen ist *S. aureus* mit 27.4 % gefolgt von KNS mit 23.2%, und *E. coli* mit 20.3%. Wisplinghoff et al. zeigt in einer umfangreichen prospektiven Studie mit nosokomialen BSIs eine Keimverteilung von 31.3% KNS, 20.2% *S. aureus* und 5.6% *E. coli* (10). In der erwähnten Studie waren 51% aller nosokomial erworbenen BSIs auf einer Intensivstation hospitalisiert, wo hingegen in unserer Untersuchung eine Intensivpflichtigkeit von gerade mal 3.82% bestand. Dabei dürfte der hohe prozentuale Anteil an KNS bei

Wisplinghoff et al. vorwiegend von vermehrten katheter- und fremdkörperassoziierten Infektionen bei längerer Hospitalisation bzw. intensiv-medizinischer Therapie herrühren (10, 24). Andererseits sollte in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass KNS in kontaminierten Blutkulturen als häufigster Keim isoliert wird. Unter strenger Anwendung und Analyse jeder potentiellen Kontamination versuchten wir den Bias der Misklassifikation und die Rate an falsch positiven BSIs mit KNS zu vermindern. Der erhöhte Nachweis von *E. coli* bei nosokomialen Erregern bei unserem Patientenkollektiv könnte dabei mit dem Einsatz von 14.33% an Dauerkathetern zusammenhängen.

Problemkeime wie *P. aeruginosa* (1.8%) und *Candida* spp. (1.2%) wurden nicht nur in der vorliegenden Studie registriert. Auch Weinstein et al. haben die erhöhte attributable Mortalität dieser beiden Keime beschrieben (29). Beziehen sich die Daten auf das nosokomiale Setting, kann *P. aeruginosa* zu 4.4% und *Candida* spp. zu 7.9 % nachgewiesen werden, was deren zentrale Bedeutung als Spitalkeime unterstreicht. Vergleicht man unsere nosokomialen Daten mit Wisplinghoffs Studie (*Candida* spp. 9.0%, *P. aeruginosa* 4.3%) wird ersichtlich, dass es sich hierbei nicht um ein Problem tertiärer Zentren handelt, sondern dass auch kleinere Spitäler von oben genannten Infekten betroffen sind (10). Enterokokkus spp. (3.9%) wurden bei uns nur relativ selten nachgewiesen und wenn dann *E. faecalis*, was ähnlich der Studie um Laffer et al. ist (2.3%) (9).

Die Gesamtmortalität variiert je nach Studie zum Teil erheblich. In der vorliegenden Untersuchung betrug die Gesamtmortalität (crude mortality) über den Beobachtungszeitraum 15%. Zwei Schweizer Studien zeigen mit Anteilen von 18% vergleichbare Zahlen (10,23). Die attributable Mortalität betrug bei uns lediglich 7.0%. Weinstein et al. beschreiben einen Rückgang der attributablen Mortalität von 31% auf 17%, was immer noch deutlich über unseren Ergebnissen liegt (29). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass diese Untersuchung bereits rund 15 Jahre zurückliegt. Nichtsdestotrotz unterstreicht sie die gefürchtete Komplikation jeder BSI und die Relevanz im klinischen Alltag. Analysiert man die Keimverteilung der attributablen Mortalität, so zeigt sich in unserer Datenerhebung *S. aureus* (n=8) als der Häufigste Vertreter, danach *E.coli* (n=5). Bereits Weinstein et al. konnten zeigen, dass BSI mit *S. aureus* und *E. coli* ein erhöhtes relatives Risiko für das Versterben des Patienten mit sich bringt (29).

Insgesamt ergeben unsere Daten eine aktuelle Zusammenstellung des mikrobiellen Keimspektrums, der Infektfoci und der dazugehörigen demographischen Daten. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Sepsis als eine der Haupttodesursache in der westlichen Welt nach wie vor einer engmaschigen mikrobiellen Überwachung bedarf.

Die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten bilden die Grundlage für die empirische antibiotische Therapie bei BSI.

6 Literaturverzeichnis

1. Engel C. Results from a national prospective multicenter study. *Intensive care Med* 33: 606-618.
2. Angus DC. Epidemiology of severe sepsis in the United states, Analysis of Incidence, outcome and associated costs. *Crit care med* 29: 1303-1310.
3. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Increase in blood stream infections in Finland, 1995-2002. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 108-114.
4. Sogaard M, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder HC. Temporal Changes in the Incidence and 30-Day Mortality associated with Bacteremia in Hospitalized Patients from 1992 through 2006: A population-based Cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 61-69.
5. Kung H, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Death data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2008; 56: 1-121.
6. Basurrah M.M, Madani T.A. Handwashing and gloving practice among health care workers in medical and surgical wards in a tertiary care centre in Riyadh, Saudi Arabia: *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 620-624.
7. Pittet D., Li N. Microbiological Factors Influencing the Outcome of nosocomial Bloodstream Infections: A 6-year validated, Population based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-1078.
8. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin infect Dis* 2000; 31 (suppl 4): 139-143.
9. Laffer R.R, Frei R, Widmer A.F. Epidemiologie der Septikämien an einem Universitätsspital über 5 Jahre, *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1471-1478.
10. Wisplinghoff H. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a prospective Nationwide Surveillance Study, *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-317.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988, *Am J Infect Control* 16: 28-40.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions of Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference

- Committee. American College of Chest physician/Society of critical care medicine. Chest 101: 1644-1655.
13. Laupland K. B. et al. Severe blood stream infections: A population-based assessment. Crit Care med 2004 Vol. 32, No.4.
 14. Scheckler WE, Scheibel W, Kresge D. Temporal trends in septicaemia in a community hospital. Am J Med 1991; 91: 90-94.
 15. Jumaa PA, Chattopadhyay B. Pseudobacteremia. J Hosp Infect 1994; 27: 167-177.
 16. MacGregor R.R, Beaty H.N. Evaluation of positive blood cultures. Arch Intern Med 1972; 130: 84-87.
 17. Kennedy KJ, Roberts JL, Collignon PJ. Escherichia coli bacteremia in Canberra: incidence and clinical features. Med J Aust 2008; 188: 209-213.
 18. Biedenbach D.J, Moet G. J, Jones R. N. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparison among blood stream infections isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Sep; 50(1): 59-69.
 19. Luzzaro F, Ortisi G et al. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. Diagn Microbiol Infect Dis. April 2011: 363-369.
 20. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun; 20(6): 864-874.
 21. Aronson M.D, Bor D.H. Blood cultures. Ann Intern Med 106: 246-253.
 22. Lee C, Chen S.Y, Chang I.J, Chen S.C, Wu S.C. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. Medicine, 2007 (86): 138-144.
 23. Losa F, Pedrazzini GB, Mombelli G. 247 Sepsis-Episoden auf der medizinischen Abteilung eines Bezirkspitals. Schweiz, Med Wochenschr 1989; 119: 1375-1381.
 24. Suljagic V, Cobeljic M, Jankovic S et al. Nosocomial blood stream infections in ICU and non-ICU patients. Am J Infect control 2005; 33: 333-340.
 25. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF. The Clinical and Prognostic Importance of Positive Blood Cultures in Adults. Am J Med 2010; 123: 819-828.

26. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 813-819.
27. Vergidis P.I, Falagas M.E. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 32 (2008): 60-65.
28. Becker A, Rosenthal EJK. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006 – 2007 – Vierte Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. *Chemother J* 2010; 19: 28-39.
29. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood culture in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997 Apr; 24 (4): 584-602.

7 Verdankungen

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten, ganz herzlich danken:

PD. Dr. Imhof für die tatkräftige Unterstützung in Theorie und Praxis sowie die investierte Zeit in das Projekt.

Kathrin Thomann für das Überarbeiten insbesondere orthographischer Art.

8 Curriculum Vitae

Manuel Oliver Jakob von Rapperswil BE

11.11.1983	Geboren in Sumiswald BE
1991 - 1993	Primarschule in Grünenmatt BE
1993 – 1997	Primarschule in Rüderswil BE
1997 - 1999	Sekundarschule in Zollbrück BE
1999 – 2002	Gymnasium Burgdorf, BE
2002 - 2009	Medizinstudium an der Universität Bern
2009	Eidg. Examen Humanmedizin an der Universität Bern
05/2009 – 02/2012	Assistenzarzt Chirurgie, Spital Netz Bern, Tiefenau
seit 03/2012	Assistenzarzt Chirurgie, Spitalzentrum Biel